



TITLE:

Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Morimoto, Takaaki

---

CITATION:

Morimoto, Takaaki. Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21666>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	森本 貴昭
論文題目	Significant association of <i>RNF213</i> p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease (もやもや病感受性多型である <i>RNF213</i> p. R4810K は冠動脈疾患と有意に関連する)		
(論文内容の要旨)			
<p><i>RNF213</i> 遺伝子の p. R4810K 変異は、東アジアのもやもや病患者で高率に認められる創始者変異である。近年、この変異は、頭蓋内血管狭窄との相関も示され、もやもや病以外の血管障害との関連について注目されているが、頭蓋外血管との関連は不明である。同一家系内で、複数のもやもや病と若年性心筋梗塞患者を認める家系が報告され、p. R4810K 変異が冠動脈疾患と関連する可能性が考えられた。本研究の目的は、冠動脈疾患と p. R4810K 変異との関連について明らかにすることである。</p> <p>2 つの日本人集団でのケースコントロール研究を行った。Primary population では、冠動脈疾患患者 956 人とコントロール 716 人を対象に、TaqMan 法による p. R4810K のタイピングを行った。糖尿病、高血圧、喫煙歴などの心血管病リスク因子とともに p. R4810K と疾患との関連を解析した。ロジスティック回帰分析で、喫煙や糖尿病等の危険因子による補正を行った。Replication population では、冠動脈疾患患者 311 人とコントロール 494 人を対象とした。Illumina Human660W-Quad BeadChip から得た genome-wide genotyping data を利用し、1000 Genome project の東アジア人のデータを元に imputation 解析を行い、p. R4810K の遺伝子型を推定し、primary population と同様の関連解析を行った。</p> <p>Primary population では、p. R4810K の minor allele frequency (MAF) は、冠動脈疾患患者で 2. 04%、コントロールで 0. 98%であり、有意差を認めた (<math>p=0. 017</math>)。オッズ比は 2. 11 (95% CI: 1. 14－3. 90)であった。常染色体優性遺伝と仮定し、他のリスク因子で補正した多変量解析でも有意な相関を認めた (オッズ比 = 2. 90, 95% CI: 1. 37-6. 61, <math>p=0. 005</math>)。p. R4810K と背景因子との関連をみると、患者群において、p. R4810K 変異を持つ者は持たない者に比べて、糖尿病の合併率が有意に低かった (変異ありが 18. 9%、変異なしが 40. 9%、<math>p=0. 009</math>)。糖尿病の頻度の差が、結果に影響している可能性を考慮して、糖尿病を持たない集団に限定して相関解析を行ったが、依然 p. R4810K 変異は冠動脈疾患と有意差を認めた(オッズ比 2. 74, 95% CI: 1. 37－6. 61, <math>p=0. 013</math>)。Replication population での p. R4810K の MAF は、冠動脈疾患患者で 1. 25%、コントロールで 0. 58%であった。単変量解析では有意差が得られなかったものの (<math>p=0. 089</math>, 95%CI: 0. 83－13. 17)、年齢と性別で補正したロジスティック回帰分析では、オッズ比 4. 99 (95% CI: 1. 16－21. 53, <math>p=0. 031</math>) で有意差を認めた。</p> <p>以上により、日本人において、p. R4810K 変異が冠動脈疾患と有意な相関を示すことを明らかにした。同変異は欧米では認められず、人種特異的な rare variants が、冠動脈疾患の遺伝要因として寄与するものと推察された。病理学的検討で、もやもや病の狭窄血管にはアテローム性の変化を認めないことが知られており、冠動脈狭窄の発症にアテローム性動脈硬化以外のメカニズムが関与していることが示唆される。<i>RNF213</i> の機能解明により、もやもや病のみならず、冠動脈疾患のメカニズム解明にも繋がると期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)			
<p><i>RNF213</i> 遺伝子の p.R4810K 変異は、東アジアのもやもや病患者で高率に認められる創始者変異である。もやもや病には頭蓋外血管狭窄の合併が認められることから、p.R4810K 変異が冠動脈疾患と遺伝的関連を持つ可能性を考え、日本人の冠動脈疾患患者の DNA を用いて検証した。まず、患者 956 人と対照群 716 人を用いて、p.R4810K のタイピングを行ったところ、この創始者変異のアレル頻度は患者群で2.04%、対照群で0.98%であり、オッズ比は 2.11(<math>p=0.02</math>) と有意であった。血管リスク等で補正したロジスティック回帰分析において、p.R4810K は冠動脈疾患と有意な遺伝的関連が示された(オッズ比 2.90、<math>p=0.005</math>)。次に、独立集団の患者 311 人と対照群 494 人を対象とし、同集団ですでに実施済みの網羅的 SNP タイピングの結果を用いた imputation 解析で p.R4810K 遺伝子型を推定し、関連解析を行った。創始者変異のアレル頻度は患者群で 1.25%、対照群で 0.58%であり、有意ではなかったが (<math>p=0.09</math>)、年齢と性別で補正したロジスティック回帰分析では、有意であった(オッズ比 4.99、<math>p=0.03</math>)。以上から、2 つの独立集団での検証により、<i>RNF213</i> p.R4810K 変異は冠動脈疾患と遺伝的関連を持つことが示された。</p> <p>以上の研究はもやもや病で高率に認める <i>RNF213</i> 遺伝子の創始者変異と冠動脈疾患との遺伝的関連を明らかにし、今後の閉塞性血管障害の発症機序の研究の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成3 1 年2 月7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日：                      年                      月                      日 以降			